

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Offenlegungsschrift
10 DE 196 02 757 A 1

51 Int. Cl. 6:
A 61 K 31/70
A 61 K 9/24

21 Aktenzeichen: 196 02 757.8
22 Anmeldetag: 26. 1. 96
43 Offenlegungstag: 31. 7. 97

DE 196 02 757 A 1

71 Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim, DE

72 Erfinder:
Gabel, Rolf-Dieter, Dr., 68723 Schwetzingen, DE;
Wirl, Alexander, Dipl.-Chem., 67259 Heuchelheim,
DE; Woog, Heinrich, Dr., 69514 Laudenbach, DE

54 Feste Instant-Release-Darreichungsformen und Verfahren zu ihrer Herstellung

57 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste Instant-Release-Darreichungsformen (IR-Darreichungsform), umfassend therapeutische Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate, insbesondere Lipidkonjugate von Nukleosiden, die in wäßrigen Medien gelbildende Eigenschaften haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 196 02 757 A 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste Instant-Release-Darreichungsformen (IR-Darreichungsformen) umfassend therapeutische Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate, insbesondere Lipidkonjugate von Nukleosiden, die in wäßrigen Medien gelbildende Eigenschaften haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Arzneisubstanzen (Wirkstoffe) werden nur in den seltensten Fällen ohne Formgebung verwendet. Die Überführung in feste IR-Darreichungsformen mit üblichen galenischen Verfahren wird bekanntermaßen durch Verwendung von Hilfsstoffen ermöglicht.

Der Zerfall von IR-Darreichungsformen soll in der Regel sehr rasch erfolgen, damit daraus die geforderten hohen Wirkstoff-In-vitro-Auflösungsraten resultieren. Der rasche Zerfall der Darreichungsform wird auf der einen Seite durch die Auswahl der Hilfsstoffe und des Herstellverfahrens bestimmt, auf der anderen Seite aber auch durch das Auflöseverhalten des Wirkstoffes selbst. Die eingesetzten Wirkstoffe sollten beim Auflösen in wäßrigen Medien üblicherweise keine Gele oder gelähnliche Strukturen ausbilden, damit ein gegenseitiges Verkleben der einzelnen Wirkstoffteilchen ausgeschlossen werden kann.

Es gibt aber auch zahlreiche Wirkstoffe mit lipophilem Rest, z. B. Wirkstoffe aus der Gruppe der Lipid-Konjugate, die beim Verarbeiten zu festen IR-Darreichungsformen mit den herkömmlichen galenischen Verfahren beim Auflösen in wäßrigen Medien, Gele oder gelähnliche Strukturen ausbilden und dadurch keine ausreichend rasche In-vitro-Auflösungsraten erreichen. Dieses gilt auch für Wirkstoffverschnitte, die den Wirkstoff in hoher Konzentration enthalten (Wirkstoffkonzentrate). Dieser Nachteil wird besonders dann deutlich, wenn monolithische Darreichungsformen (z. B. Tabletten) in hohen Dosierungen gewünscht werden, wobei der beschriebene Effekt mit steigender Wirkstoffkonzentration zunimmt.

Die In-vitro-Auflösungsrate dieser Formulierungen und mithin auch die Auflösungsgeschwindigkeit und Resorptionsgeschwindigkeit in vivo sind gegenüber flüssigen Darreichungsformen stark vermindert.

Solche Wirkstoffe und deren Herstellung sind beispielsweise in den Anmeldungen WO 92/03462, WO 93/16092, WO 93/16091, WO 94/03465, PCT/EP94/02123; DE 44 02 492, DE 44 18 690, sowie beispielsweise in WO 91/19726, EP 0 350 287, US 5,223,263, US 5,194,654, US 4,921,951, US 4,622,392, US 4,291,024, US 4,283,394 beschrieben. Im Falle von antiviral wirksamen Nukleosid-Derivaten werden in EP 0 350 287 und US 5,223,263 Lipid-Derivate (Diacylglycerol-Nukleoside) und deren Verwendung in liposomaler Form beschrieben.

Auch mit Hilfe von einem erheblichen Zusatz an Hilfsstoffen konnten die häufig auch hygroskopischen, instabilen, mit vielen gängigen Hilfsstoffen inkompatiblen und in wäßrigen Medien zu starker Gelbildung neigenden Wirkstoffe nicht zu festen, rasch zerfallenden Darreichungsformen verarbeitet werden. Beim Einbringen der Wirkstoff-Hilfsstoff-Mischungen bzw. der daraus hergestellten Darreichungsformen in ein wäßriges Freisetzungsmedium bildet sich in der Grenzphase sofort eine hochviskose Gelschicht aus, die eine weitere rasche Auflösung unmöglich macht. Diese Gelschichten lösen sich nur sehr langsam ab, ähnlich wie bei der Hydrokolloidmatrix, und bewirken somit einen unerwünschten retardierenden Effekt.

Dieser retardierende Effekt kann zwar durch Verdünnung mit geeigneten Hilfsstoffen teilweise ausgeglichen werden, führt aber wegen der benötigten hohen Mengen an Hilfsstoffen zu keiner der Dosierung entsprechenden Tablettengröße, bzw. bei höheren Wirkstoffdosierungen sind monolithische Darreichungsformen nicht mehr herstellbar.

Desweiteren hängt die In-vitro-Auflösungsrate bei gleicher Rezeptur vom Komprimierungsgrad in der Darreichungsform ab, so daß eine ausreichende In-vitro-Auflösungsrate bei komprimierten Darreichungsformen (z. B. Tabletten) bzw. auch im Falle von Kapselfüllmassen nicht erreichbar war. Außerdem weisen entsprechende hergestellte Tabletten häufig unzureichende Härten und zu hohe Abriebe auf.

Ein weiterer Nachteil ergibt sich durch das konventionelle Herstellungsverfahren. Durch die Verteilung des Wirkstoffes in den zur wäßrigen Granulation benötigten Hilfsstoffen wird der Wirkstoff auch in Kontakt mit inkompatiblen Hilfsstoffen gebracht und somit keine ausreichend lange Haltbarkeit der Darreichungsform erwartet. Außerdem wurde festgestellt, daß die homogene Verteilung des hygroskopischen Wirkstoffes in der Darreichungsform nicht immer gewährleistet wird, weil die Wirkstoffpartikel im feuchten Milieu schnell zu größeren Einheiten agglomerieren. Eine inhomogene Verteilung des Wirkstoffes in der pharmazeutischen Mischung mit anderen Hilfsstoffen ist jedoch problematisch, da bei der Weiterverarbeitung zu Einzeldosisformen, wie beispielsweise Tabletten oder Kapseln, unterschiedliche Wirkstoffmengen in der Darreichungsform resultieren können. Zusätzlich resultierten im Rahmen der technischen Produktion von größeren Mengen trotz gleicher Rezepturzusammensetzung und gleicher Verfahrensschritte von Charge zu Charge unterschiedliche In-vitro-Auflösungsraten der einzelnen Darreichungsformen, die über den üblichen Schwankungsbreiten lagen. Im Hinblick auf die gebotene Arzneimittelsicherheit sind jedoch bei der Entwicklung von Arzneimitteln derartige Risiken weitgehend auszuschließen.

Aus den genannten Gründen ist es nicht möglich, auf dem üblichen Wege mit den galenischen Standardmethoden Abmischen, Granulation, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Preßgranulierung des Wirkstoffes mit genügend Hilfsstoffen zu einer Darreichungsform in gewünschter Dosierung und akzeptablem Endgewicht zu kommen, die eine rasche In-vitro-Auflösungsrate aufweist. Zudem beeinflußt der Granulataufbau die Wirkstoffstabilität negativ, d. h. mit einer konventionellen Galenik kann keine befriedigende Lösung erreicht werden.

Der Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, feste und ausreichend lang haltbare IR-Darreichungsformen von solchen Wirkstoffen oder Wirkstoffkonzentraten zu entwickeln, die in wäßrigen Medien Gele ausbilden.

Die Aufgabe der Erfindung wird durch eine IR-Darreichungsform gelöst, bei der gelbildende Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate in einer quellregulierenden Umhüllung aus kompatiblen Hilfsstoffen eingebettet sind, die die Gelbildung hemmen oder kompensieren.

Überraschend wurde gefunden, daß eine ausgewählte Gruppe von Hilfsstoffen geeignet ist, die Gelbildung von

Wirkstoffen oder Wirkstoffkonzentraten in wäßrigen Medien im Sinne der Erfindung zu reduzieren bzw. zu hemmen oder zu kompensieren. Derartige Hilfsstoffe sind Makromoleküle, wie z. B. Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Gelatinederivate, Stärken, Stärkederivate, Cellulosen, Cellulosederivate, Macrogole, Polyvinylalkohole und Polyacrylsäuren, sowie Hilfsstoffe aus der Gruppe der Zucker, Zuckeralkohole, Triglyceride, Salze von Fettsäuren, Fette, Wachse, Tenside, Silikate oder hochdisperses Siliciumdioxid. Diese Hilfsstoffe sollten vorzugsweise mit den Wirkstoffen kompatibel sein. Sie können einzeln oder in Kombination die quellregulierende Umhüllung bilden.

Bekanntermaßen können Makromoleküle (z. B. Polyvinylpyrrolidone, Gelatinen, Gelatinederivate, Stärken, Stärkederivate, Cellulosen, Cellulosederivate, Macrogole, Polyvinylalkohole und Polyacrylsäuren), Zucker, Zuckeralkohole, Salze von Fettsäuren, Fette, Wachse, Tenside, Silikate, aber auch hochdisperses Siliciumdioxid mit Wasser Gele bilden bzw. rühren zu einer Erhöhung der Viskosität im wäßrigen Milieu. Triglyceride zeigen vergleichbare Effekte. Desweiteren ist bekannt, daß die oben genannten Wirkstoffe mit wäßrigen Medien Gele ausbilden. Aufgrund dieser Tatsachen war eigentlich zu erwarten, daß nach abgeschlossener Auflösung des Wirkstoffes in wäßrigen Medien ein Zusatz an oben genannten Hilfsstoffen einen Viskositätsanstieg der Lösungen bewirkt.

Ihre Zusätze führten jedoch wider Erwarten zu Viskositätserniedrigungen bzw. es wurde kein Anstieg der Viskosität verzeichnet, sondern es wurden überraschenderweise die gewünschten In-vitro-Auflösungsraten erreicht. Außerdem weisen die komprimierten Darreichungsformen (Tabletten) die notwendigen, erwünschten physikalischen Eigenschaften wie ausreichende Härte und geringen Abrieb auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate zusätzlich zur quellregulierenden Primärhülle auch von einer weiteren Umhüllung (Sekundärhülle) umgeben sein (s. Abb. 1). Zur sekundären Umhüllung oder Einbettung der mit einer Primärumhüllung versehenen Partikel sind die gleichen Hilfsstoffe wie für die Primärumhüllung einzeln oder in Kombination geeignet.

Die erfindungsgemäße feste IR-Darreichungsform kann entweder aus Partikeln mit Primärumhüllung (Primärpartikel), Partikeln mit Primärumhüllung und Sekundärumhüllung (Sekundärpartikel) oder aus Primärpartikeln (innere Phase) mit einer äußeren Phase bzw. aus Sekundärpartikeln (innere Phase) mit einer äußeren Phase bestehen.

Die äußere Phase beinhaltet pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe, wie Füllmittel und/oder Zerfallhilfsmittel und/oder Fließ-, Schmier- oder Trennmittel.

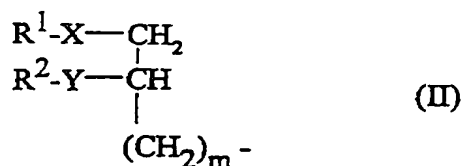
Erfindungsgemäß liegt das Verhältnis von Wirkstoff zu Hilfsstoff für die IR-Darreichungsform bei einer Primärumhüllung zwischen 1 : 0,01 und 1 : 100, bevorzugt zwischen 1 : 0,05 und 1 : 5. In IR-Darreichungsformen mit Primär- und Sekundärhülle liegt das Verhältnis von Wirkstoff zu Hilfsstoff für die Primärhülle im Bereich von 1 : 0,01 bis 1 : 10 und für die Sekundärhülle im Bereich von 1 : 0,1 bis 1 : 100, bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 10. Der Wirkstoffgehalt der erfindungsgemäßen IR-Darreichungsform beträgt 0,5—90%, vorzugsweise 5—50%. Erfindungsgemäß liegt die durchschnittliche Korngröße (d') des Wirkstoffs nicht unter 0,010 mm und nicht über 0,5 mm.

In wäßrigen Medien gelbildende Wirkstoffe bzw. deren Salze oder Wirkstoffkonzentrate gemäß der Erfindung sind beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel I:



wobei D eine pharmakologisch aktive Substanz (drug), L einen lipophilen Rest und B eine die Gruppen L und D verbindende Linkergruppe darstellt.

Insbesondere bedeutet B eine Phosphatbrücke $-O-[(PO)(OH)O]_n-$ mit $n = 1, 2, 3$ und L einen Lipidteil der allgemeinen Formel II



darstellt, in dem

R^1 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1—30 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylmercapto-, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl-, C_1-C_6 -Alkylsulfinyl- oder C_1-C_6 -Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

R^2 Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1—20 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylmercapto-, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl-, oder C_1-C_6 -Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel, Oxy-carbonyl, Carbonyloxy, Carbonylamido, Amidocarbonyl, die Sulfinyl- oder die Sulfonylgruppe darstellt,

Y einen Valenzstrich, Oxy-carbonyl, Carbonyloxy, Carbonylamido, Amidocarbonyl, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, und

m eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 darstellt.

In der allgemeinen Formel II bedeutet R^1 vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigte C_8-C_{15} -Alkylgruppe, die noch durch eine C_1-C_6 -Alkoxy- oder eine C_1-C_6 -Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann. R^1

stellt insb. sondere eine Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe dar. Als C₁—C₆-Alkoxy-substituenten von R¹ kommen vorzugsweise die Methoxy-, Ethoxy-, Butoxy und die Hexyloxygruppen in Frage. Ist R¹ durch einen C₁—C₆-Alkylmercaptorest substituiert, versteht man darunter insbesondere den Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Propylmercapto-, Butylmercapto- und den Hexylmercaptorest.

R² bedeutet vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigte C₈—C₁₅-Alkylgruppe, die noch durch eine C₁—C₆-Alkoxygruppe oder eine C₁—C₆-Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann. R² stellt insbesondere eine Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe dar. Als C₁—C₆-Alkoxy-substituenten von R² kommen vorzugsweise die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy- und die Hexyloxygruppe in Frage.

Ist R² durch einen C₁—C₆-Alkylmercaptorest substituiert, versteht man darunter insbesondere den Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Butylmercapto- und Hexylmercaptorest.

X ist bevorzugt gleich Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl und Y gleich Sauerstoff. Die Heteroatome X und Y im Lipidteil L können in Ausnahmefällen durch die aus Lecithin bekannten Carbonsäureester ersetzt werden, da sonst häufig schon im Serum oder in der Leber (first pass-effect) eine hydrolytische Spaltung zu den entsprechenden Lysolecithin-Derivaten oder Glycerolestern mit entsprechend schnellerer Elimination der pharmakologisch aktiven Substanz erfolgen würde. Die Thioether- bzw. Etherlipide (X, Y = O, S) zeigen diese Spaltung im Serum verschiedener Spezies, inklusive des Menschen, nicht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen, in denen X und Y einen Valenzstrich darstellen, R² gleich Wasserstoff ist und R¹ eine C₁—C₃₀-Alkylkette darstellt, die gegebenenfalls durch C₁—C₆-Alkoxy, oder C₁—C₆-Alkylmercapto substituiert sein kann.

m ist bevorzugt gleich 1 oder 2 und besonders bevorzugt gleich 1.

Die Phosphatbrücke B wird durch die Formel



umschrieben, in der n = 1, 2 oder 3 sein kann, aber bevorzugt gleich 1 oder 2 ist und insbesondere 1 ist.

Der Lipidteil L und die Phosphatbrücke B haben die oben angegebene Bedeutung, wobei L bevorzugt einen Rest der Formel II darstellt und B bevorzugt eine Phosphatbrücke ist. Besonders bevorzugt ist eine Phosphatbrücke mit n = 1 und ein Lipidteil der Formel II, in dem R¹ und R² einen Alkylrest mit 8—15 C-Atomen darstellen, X gleich Schwefel und Y gleich Sauerstoff ist.

Der Begriff "pharmakologisch aktive Substanz" (Bezeichnung D in Formel I) steht für einen Wirkstoff im arzneimittelrechtlichen Sinne. Dieser Wirkstoff kann ein Wirkstoff eines bereits eingeführten, von Arzneimittelbehörden zugelassenen Pharmazeutikums oder ein sich in der arzneimittelrechtlichen Zulassung befindlicher Wirkstoff sein. Die Definition "pharmakologisch aktive Substanz" umfaßt auch solche Derivate von Wirkstoffen, die durch Einführung einer oder mehrerer funktioneller Gruppen (beispielsweise solche Gruppen, die eine Kupplung von D mit dem Lipid-Carrier-Teil L ermöglichen, wie z. B. Hydroxy- oder Aminogruppen) chemisch modifiziert werden können. Die Definition umfaßt ferner die aus dem Wirkstoff D sich bildenden Prodrugformen, die ebenfalls physiologisch aktiv sind. Insbesondere kommen solche pharmakologisch aktiven Substanzen D in Frage, deren klinische Entwicklung aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen eingestellt oder nicht begonnen wurde, bzw. die über ein sehr enges Dosis-Wirkungs-Spektrum verrügen, so daß die Verabreichung der therapeutisch erforderlichen Menge nur mit hohen Risiken oder praktisch überhaupt nicht beherrschbar war.

Es ist bekannt, daß die therapeutische Breite einer pharmakologisch aktiven Substanz signifikant verbessert wird, wenn die Substanz an ein lipidartiges Trägermolekül gekoppelt wird. Das so hergestellte Konjugat dient als neuer Wirkstoff für die Herstellung von pharmazeutischen Darreichungsformen. Insgesamt resultiert aus der Kopplung eine verstärkte Wirkung der pharmazeutisch aktiven Substanz D in vivo, da durch das entstehende Drug-Delivery-Transport-System eine Lokalisierung der pharmakologisch aktiven Substanz in Zielzellen erfolgt und dadurch die pharmakologisch aktive Substanz hinsichtlich ihrer Effizienz gesteigert wird. Dies bedeutet, daß einerseits die Menge der zu verabreichenden pharmakologisch aktiven Substanz reduziert werden kann, oder andererseits unter Beibehaltung der gleichen effektiven Menge eine verstärkte pharmakologische Wirkung erzielt wird.

Die den pharmakologisch aktiven Substanzen D zugrunde liegende chemische Struktur kann ferner derart modifiziert werden, daß die Substanzen hinsichtlich ihrer physikalischen oder chemischen Eigenschaften verändert sind und beispielsweise eine höhere oder geringere Lipophilie aufweisen, jedoch hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung im wesentlichen die gleichen Eigenschaften besitzen wie die unmodifizierte Substanz D. Insbesondere ist es vorteilhaft, wenn die Substanz D durch Einführung von funktionellen Gruppen chemisch derart modifiziert wird, daß sie über eine geeignete Brücke an den Lipidteil L gekoppelt werden kann. Dies geschieht beispielsweise durch Einführung von Hydroxygruppen, die über die Phosphatgruppe B an das Lipid gekoppelt werden.

Die pharmakologisch aktive Substanz D stellt eine chemische oder auf biologischer Basis (Antikörper, Peptid, Protein, Hormon, Toxin etc.; INDEX NOMINUM, International Drug Directory, Medpharm) aufgebaute Substanz mit biologischer Wirkung dar, sowie deren durch Einführung einer funktionellen Gruppe (z. B. einer Hydroxygruppe) chemisch modifizierten Derivate.

Im Sinne der Erfindung kommen insbesondere alle in vitro wirksamen, jedoch in vivo im therapeutischen Bereich toxischen pharmakologisch aktiven Substanzen in Frage, d. h. alle Substanzen mit kleiner therapeutischer Breite, die über eine chemisch funktionelle Gruppe zur Knüpfung der kovalenten Bindung zum Phosphat verfügen. Außerdem können auch solche Substanzen verwendet werden, die in ihrer pharmakologisch aktiven Form zunächst keine funktionelle Gruppe enthalten, diese sich jedoch durch chemische Modifikationen einführen läßt, ohne daß ein Verlust der Wirkung der Substanz eintritt.

Bevorzugt werden solche pharmakologisch aktiven Substanzen zur Konjugation mit einem Lipidrest L verwendet, die normalerweise nach Phosphorylierung ihre aktive Form erreichen (wie z. B. im Fall von Nukleosiden). Aus dem Konjugat wird dann das pharmakologisch aktive Substanzphosphat durch enzymatische Hydrolyse des Konjugats freigesetzt. Die Freisetzung der phosphorylierten Substanz ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da dieser Prozeß auch in solchen Zellen stattfinden kann, die nicht über die normalerweise zur Aufphosphorylierung der reinen pharmakologisch aktiven Substanz nötigen Enzyme (Kinasen) verfügen. Die konjugierte und via LCE intrazellulär oder in der Zellmembran freigesetzte pharmakologisch aktive Substanz kann beispielsweise eine zytostatische, zytotoxische, antitumorale, antivirale, antiretrovirale, immunsupprimierende oder immunstimulierende Wirkung aufweisen.

Als pharmakologisch aktive Substanzen D kommen solche Verbindungen in Frage, die gegebenenfalls durch Einführung einer funktionellen Gruppe, die die Wirkung nicht signifikant beeinflußt, in ein kopplungsfähiges Derivat überführt werden, das dann z. B. das Tumorstadium verlangsamt, eine in die DNA und/oder RNA interkalierende Substanz ist, die Topoisomerase I und II hemmt, ein Tubulinhemmer ist, ein Alkylanz ist, eine die Ribosomen inaktivierende Verbindung ist, ein Tyrosinphosphokinase-Inhibitor ist, ein Differenzierungsinduktor ist, ein Hormon, Hormonagonist oder Hormonantagonist ist, eine Substanz ist, welche die pleiotrope Resistenz gegenüber Zytostatika verändert, ein Calmodulin-Inhibitor ist, ein Proteinkinase C-Inhibitor ist, ein P-Glycoprotein-Inhibitor ist, ein Modulator der mitochondrial gebundenen Hexokinase ist, ein Inhibitor der γ -Glutamylcysteinsynthetase oder der Glutathion-S-Transferase ist, ein Inhibitor der Superoxiddismutase ist, ein Inhibitor der Reversen Transkriptase von HIV-1 und -2 ist.

Die pharmakologisch aktive Substanz D kann eine antiinflammatorische, antirheumatische, antiphlogistische, analgetische oder antipyretische Wirkung aufweisen. Sie kann ferner ein Antiarrhythmikum, Calciumantagonist, Antihistaminikum, ein Hemmer der Phosphodiesterase oder ein Sympathomimetikum bzw. Parasympathomimetikum sein.

Als pharmakologisch aktive Substanzen D kommen alle Substanzen in Frage mit kurzer Halbwertszeit, insbesondere auch Verbindungen mit unterschiedlicher Organ-, Gewebe-, oder Zellhalbwertszeiten, mit schlechter Bioverfügbarkeit, d. h. mit schlechter Resorption, hoher Leberspaltung oder schneller Elimination-, mit schlechter Membranpenetration (z. B. Zellmembran, Blut-Hirnschranke) mit Knochenmark-Toxizität oder anderen limitierenden Organtoxizitäten (z. B. Cardio-, Leber-, Nephro-, Neurotoxizität etc.), deren Wirkkonzentration in vivo zu gering ist. Außerdem sind solche Substanzen geeignet, die gezielt mit dem Zellkern der Zielzellen in Wechselwirkung treten und auf der Ebene der DNA oder RNA in das molekulare Geschehen eingreifen, wie z. B. Antisense-Oligonukleotide, DNA-Fragmente, und die für die Gentherapie verwendet werden können.

Pharmakologisch aktive Substanzen D in der Formel I sind beispielsweise: AZT (Azidothymidin), FLT (Fluor-thymidin), 5-FU (5-Fluoruridin), 6-MPR, Fludarabin, Cladribin, Pentostatin, ara-C, ara-A, ara-G, ara-R Acyclovir, Ganciclovir, Doxorubicin, 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, Etoposid, Daunomycin, Idarubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Vincristin, Vinblastin, Taxol, Colchicin, Melphalan, 3'-Desoxy-2-fluoradenosin, FdA, 5-Ethinylluracil-9- β -D-arabinofuranosid, 5-Propinyluracil-9- β -D-arabino-furanosid, d4T, ddU, ddI, ddA, d2T, 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin, 5-Trifluormethyl-2'-desoxyuridin, 5-Chlor-2',3'-didesoxy-3'-fluoruridiri, 3'-Desoxy-3'-fluor-myoinositol, Neplavirin, Myobiositol, Fialuridin, 3TC, Lamivudin, Doxifluridin, Tegafur, Hypericin, Pseudohypericin, Uusevir, Famciclovir-, Penciclovir, Carvedilol, Actinomycin A, Bleomycin, Daunorubicin, Floxuridin, Mithramycin, Mitomycin C, Mitoxanthron, Streptozotocin, Vindesin, Netilmycin, Amikacin, Gentamycin, Streptomycin, Kanamycin A, Tobramycin, Neomycin B, Plicamycin, Papamycin, Amphotericin B, Vancomycin, Foscarnet, Idoxuridin, Trifluridin, Vidarabin sowie Morphine, Prostaglandine, Leukotriene oder Cyclosporine. Ferner kommen in Frage: Terfenadin, Dexamethason, Terbutalin: Prednisolon, Fenoterol, Orciprenalin, Salbutamol, Isoprenalin, Muscarin, Bupranolol Oxyphenbutazon, Östrogen, Salicylsäure, Propranolol, Ascorbinsäure, Spongiadiol, Diclofenac, Isospongiadiol, Flufen-aminsäure, Digoxin, 4-Methyl-aminophenazon, Allopurinol, Theophyllin, Epoprostenol-, Nifedipin, Chinin: Reserpin, Methotrexat, Chlorambucil, Spargualin, Ibuprofen, Indomethacin, Sulfasalazin, Penicillanamin, Chloroquin.

Bevorzugte pharmakologisch aktive Substanzen sind auch beispielsweise Peptide, Proteine und Oligonukleotide, wie z. B. Corticotropin, Calcitonin, Desmopressin, Gonadotropin, Goserelin, Insulin, Zypressin, beta-Melanotropin, alpha-Melanotropin, Muramyl-dipeptid, Oxytocin, Vasopressin, FK-506, Octreotid oder Enalkiren.

Im Rahmen der Erfindung bevorzugte Wirkstoffe sind Lipidkonjugate von Nukleosiden. Besonders bevorzugt sind dabei Azidothymidin-Konjugate, Fluor-thymidin-Konjugate und 5-Fluoruridin-Konjugate. Insbesondere bevorzugt sind das Natriumsalz des 3'-Azido-3'-desoxy-5'-thymidylsäure-mono[3-(dodecylthio)-2-decyloxypropyl]-esters, das Natriumsalz des 3'-Fluor-3'-desoxy-5'-thymidylsäure-mono[3-(dodecylthio)-2-decyloxypropyl]-esters und das Natriumsalz des 5-Fluor-5'-uridylsäure-mono[3-(dodecylthio)-2-decyloxypropyl]-esters.

Die oben erwähnten pharmakologisch aktiven Substanzen und die daraus herzustellenden Konjugate stellen nur Beispiele dar und schränken den erfindungsgemäßen Gedanken nicht ein.

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen IR-Darreichungsformen erfolgt nach den folgenden Methoden:

1) Es wird die quellregulierende Primärhülle durch Abmischen, Granulation, bevorzugt Feucht- oder Sprühgranulation, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Preßgranulierung des Wirkstoffes oder Wirkstoffkonzentrates mit den o.g. kompatiblen Hilfsstoffen einzeln oder mit einer Kombination dieser Hilfsstoffe aufgebracht.

Das Verhältnis zwischen Wirkstoff und Hilfsstoff liegt dabei zwischen 1 : 0,01 und 1 : 100, bevorzugt zwischen 1 : 0,05 und 1 : 5.

2) Das Aufbringen einer Sekundärhülle erfolgt durch Abmischen, Granulation, bevorzugt Feucht- oder Sprühgranulation, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Preßgranulierung der unter 1) hergestellten

Primärpartikel mit den genannten Hilfsstoffen einzeln oder mit einer Kombination davon.

Das Verhältnis zwischen Wirkstoff und Hilfsstoff liegt dabei zwischen 1 : 0, 1 und 1 : 100, bevorzugt zwischen 1 : 1 und 1 : 10.

Gegebenenfalls wird den Primärpartikeln oder Sekundärpartikeln eine äußere Phase, bestehend aus pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen, wie Füllmittel und/oder Zerfallhilfsmittel und/oder Fließ-, Schmier- oder Trennmittel in der üblichen Weise zugemischt.

Die erfindungsgemäße IR-Darreichungsform besitzt eine vorteilhafte Wirkstofffreisetzung von mehr als 70% nach einer Stunde.

Die erfindungsgemäße IR-Darreichungsform mit Primärumhüllung der Wirkstoffpartikel hat folgende Vorteile:

1. Verhinderung oder Reduzierung des Gelaufbaues der Wirkstoffpartikel beim Auflösen in einem wäßrigen Medium, dadurch Verbesserung der In-vitro-Auflösungsrate in der endgültigen Darreichungsform.
2. Vermeidung von Verklebungen der Wirkstoffpartikeln während der Verarbeitung in einem feuchten Milieu (Granulatherstellung) und bei der späteren Auflösung der Darreichungsform im wäßrigen Milieu.
3. Schutzfunktion gegenüber wirkstoffzersetzenden Hilfsstoffen in einer eventuellen Sekundärhülle.
4. Abschirmung der Feuchte vom Wirkstoff während des Herstellungsprozesses und bei Lagerung der Darreichungsform.
5. Erhöhung der resultierenden Härte beim Komprimat durch bessere Verzahnung des Wirkstoffes mit anderen Hilfsstoffen.

Die sekundäre Umhüllung (oder Einbettung der mit einer Primärhülle versehenen Wirkstoffpartikel) bringt weiterhin folgende zusätzliche Vorteile für die IR-Darreichungsform mit sich:

1. Signifikante Verbesserung des Zerfalls der Komprimat in die umhüllten Primärpartikel (innere Phase). Dadurch wird zuerst die Oberfläche vergrößert, bevor die Gelbildung des mit einer Primärhülle versehenen Wirkstoffpartikels einsetzt.
2. Weiterer physikalischer Schutz vor wirkstoffzersetzenden Hilfsstoffen in einer äußeren Phase.
3. Gewährleistung der Wirksamkeit der äußeren Phase (z. B. Sprengmittelwirkung).
4. Möglichkeit der Verzahnung der einzelnen umhüllten Partikeln beim Tablettieren
5. Maskierung der plastischen Werkstoffeigenschaften, um eine einwandfreie, preßkraftunabhängige Komprimierung zu gewährleisten, mit dem Resultat einer hohen Härte und geringem Abrieb bei den entstehenden Komprimaten.

Anschließend soll die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne sie darauf einzuschränken.

Ausführungsbeispiel

Die Varianten 1—2 zeigen konventionell hergestellte Darreichungsformen, Variante 3 eine erfindungsgemäße Darreichungsform:

Wirkstoff A	206,00 mg	206,00 mg	206,00 mg	5
Siliciumdioxid, hochdispers	-	-	014,00 mg	
Mikrokristalline Cellulose	142,00 mg	-	-	
Lactose	300,00 mg	442,00 mg	300,00 mg	10
Polyvidon K 25	004,00 mg	004,00 mg	020,00 mg	
Mikrokristalline Cellulose	-	-	176,00 mg	15
Natriumcarboxymethylstärke	120,00 mg	120,00 mg	000,00 mg	
Poly(vinylpyrrolidon),querv.	-	-	040,00 mg	
Siliciumdioxid, hochdispers	008,00 mg	008,00 mg	004,00 mg	20
Magnesiumstearat	020,00 mg	020,00 mg	020,00 mg	
Endgewicht Kern	800,00 mg	800,00 mg	780,00 mg	
Härte	40 N	28 N	142 N	25
Abrieb	deckeln	deckeln	< 0,1 %	

Wirkstoff A = Na-Salz des 3'-Azido-3'-desoxy-5'-thymidylsäure-mono[3-(dodecylthio)-2-decyloxypropyl]-esters,

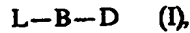
Das Beispiel zeigt, daß die erfindungsgemäße IR-Darreichungsform mit Primär- und Sekundär umhüllung des Wirkstoffs nicht deckelt und einen äußerst geringen Abrieb aufweist, darüber hinaus weist sie eine entschieden höhere Härte auf.

Daneben zeigt die erfindungsgemäße IR-Darreichungsform bereits nach einer Stunde eine 90%ige Freisetzung des Wirkstoffs.

Patentansprüche

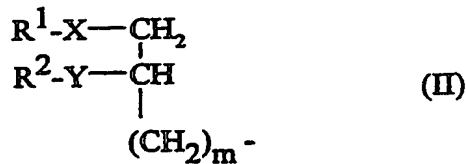
1. Feste Instant-Release-Darreichungsform umfassend therapeutische Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate, die in wäßrigen Medien gelbildende Eigenschaften haben, in einer Umhüllung bestehend aus Hilfsstoffen, die die Gelbildung hemmen oder kompensieren.
2. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate zusätzlich zu der quell-regulierenden Primärhülle von einer weiteren Umhüllung (Sekundärhülle) aus geeigneten Hilfsstoffen umgeben sind.
3. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffe aus der Gruppe der Makromoleküle, wie Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Gelatinderivate, Stärken, Stärkederivate, Cellulosen, Cellulosederivate, Macrogole, Polvvinylalkohole und Polyacrylsäuren, aus der Gruppe der Zucker, Zuckeralkohole, Triglyceride, Salze von Fettsäuren, Fette, Wachse, Tenside, Silikate oder hochdisperses Siliciumdioxid sind und einzeln oder in Kombination miteinander die Umhüllung bilden.
4. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sekundärhülle aus einzelnen Hilfsstoffen oder Kombinationen dieser gemäß Anspruch 3 besteht.
5. Instant-Release-Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich eine äußere Phase aufweist.
6. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase aus pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen wie Füllmitteln und/oder Zerfallshilfsmitteln und/oder Fließ-, Schmier- oder Trennmitteln besteht.
7. Instant-Release-Darreichungsform nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Wirkstoff oder Wirkstoffkonzentrat zu Hilfsstoff von 1 : 0,01 bis 1 : 100 beträgt.
8. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von 1 : 0,05 bis 1 : 5 beträgt.
9. Instant-Release-Darreichungsform nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das

Verhältnis von Wirkstoff oder Wirkstoffkonzentrat zu Hilfsstoff von 1 : 0,01 bis 1 : 10 für die Primärhülle beträgt, und das Verhältnis für die Sekundärhülle von 1 : 0,1 bis 1 : 100, bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 10 beträgt.
 10. Instant-Release-Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt von 0,5—90%, bevorzugt 5—50%, beträgt.
 11. Instant-Release-Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die durchschnittliche Korngröße (d') des Wirkstoffes oder Wirkstoffkonzentrates von 0,010 mm bis 0,5 mm beträgt.
 12. Instant-Release-Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate der allgemeinen Formel I enthält



wobei D eine pharmakologisch aktive Substanz, L einen lipophilen Rest und B eine die Gruppen L und D verbindende Linkergruppe darstellt.

13. Instant-Release-Darreichungsformen nach Anspruch 12, wobei
 D eine pharmakologisch aktive Substanz,
 B eine Phosphatbrücke $-O-[(PO)(OH)O]_n-$ mit $n = 1, 2, 3$,
 L einen Lipidteil der allgemeinen Formel II



in dem

R^1 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1—30 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylmercapto-, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl-, C_1-C_6 -Alkylsulfinyl- oder C_1-C_6 -Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann, und

R^2 Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1—20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy-, C_1-C_6 -Alkylmercapto-, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl-, oder C_1-C_6 -Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel, Oxycarbonyl, Carbonyloxy, Carbonylamido, Amidocarbonyl, die Sulfinyl- oder die Sulfonylgruppe darstellt,

Y einen Valenzstrich, Oxycarbonyl, Carbonyloxy, Carbonylamido, Amidocarbonyl, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, und

m eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 darstellt.

14. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate enthält, für die in Formel II

R^1 eine geradkettige oder verzweigte C_8-C_{15} -Alkylkette, die durch eine C_1-C_6 -Alkoxy- oder eine C_1-C_6 -Alkylmercapto-Gruppe substituiert sein kann,

R^2 eine geradkettige oder verzweigte C_8-C_{15} -Alkylkette, die durch eine C_1-C_6 -Alkoxy- oder eine C_1-C_6 -Alkylmercapto-Gruppe substituiert sein kann,

X Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl und

Y Sauerstoff

darstellen, wobei X und Y auch die aus Lecithin bekannten Carbonsäureester sein können.

15. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 eine Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe darstellt, die mit einem C_1-C_6 -Alkoxy-Substituenten, wie die Methoxy-, Ethoxy-, Butoxy-, und Hexyloxygruppe oder mit einem C_1-C_6 -Alkylmercapto-Substituenten wie dem Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Propylmercapto-, Butylmercapto- und Hexylmercapto-Substituenten substituiert sein kann, und

R^2 eine Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe darstellt, die mit einem C_1-C_6 -Alkoxy-Substituenten, wie die Methoxy-, Ethoxy-, Butoxy-, und Hexyloxygruppe oder mit einem C_1-C_6 -Alkylmercapto-Substituenten wie dem Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Butylmercapto- und Hexylmercapto-Substituenten substituiert sein kann.

16. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 und R^2 einen Alkylrest mit 8—15 C-Atomen darstellen,

X Schwefel,

Y Sauerstoff und

n in der Phosphatbrücke gleich 1 ist.

17. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 eine C_1-C_{30} -Alkylkette, die durch eine C_1-C_6 -Alkoxy- oder eine C_1-C_6 -Alkylmercapto-Gruppe substituiert sein kann,

R^2 Wasserstoff,

X und Y einen Valenzstrich darstellen und
m gleich 1 oder 2, vorzugsweise 1, ist.

18. Instant-Release-Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie
Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrate aus der Gruppe der Lipidkonjugate von Nukleosiden enthält.

19. Instant-Release-Darreichungsform nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie Azidothymidin- 5
Konjugate, Fluorthymidin-Konjugate und 5-Fluoruridin-Konjugate enthält.

20. Verfahren zur Herstellung einer Instant-Release-Darreichungsform durch Abmischen, Granulation,
Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Preßgranulierung von Wirkstoffen oder Wirkstoffkonzentraten, die
in wäßrigen Medien gelbildende Eigenschaften haben, mit Hilfsstoffen gemäß Anspruch 3 einzeln oder in
Kombination.

10

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Abb. 1

Erfindungsgemäße Einbettung des Wirkstoffs oder Wirkstoffkonzentrates in Primär- und Sekundärhülle

